# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

特許疗法官 酚

4 発用の名称

人 郵便番号

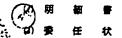
大阪市福島区鷺州上2丁目4ク番地

塩野義製業株式会社特許部(電話06~438-3861)

弁理士(6703) 岩



よ感付容額の 日毎





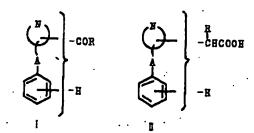
49-058241

4発期の名称

置換酢酸誘導体の製造法

#### 2.特許請求の範囲

一般式しで表わされる化合物にアルコキシメチ レン三炭化水素基置換フオスフオランを反応させ て得られる化合物を加水分解じついで酸化して一 般式『で表わされる化合物を得ることを特徴とす る電換酢酸勝等体の製造法。



トラゾールまたはチアゾールを変わし は炭化水素差を変わし、Aは酸素、硫黄。 基または炭化水素量換ィミノ基を去わし、CDst よ

### · (19) 日本国特許庁

### 公開特許公報

①特開昭 .50-149668

43公開日 昭50.(1975) 11 29

②持願昭 49-58244

昭49.(1974) 5.22

朱髓未

(全8頁)

庁内整理番号 5647 44 6762 44

**10日本分類** /b E35/ 30 30

**၍ Int. Cl<sup>2</sup>.** 

CO7DZ77/34 COTDZ17/36

び上配ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない!~ 3個の量換恙を有していてもよくあるいは縮合べ ンゼン環または縮合脳環を有していてもよく-COR 蓋はこの縮合ペンゼン課上にあつてもよい。 但し Onチアゾールでない場合は、 A は酸素さたは硫 質を表わす。)

#### 3.発明の群線な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その 目的は優れた抗炎症作用し抗りウマチ作用も含むし および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有 用な霊挽酢酸鶏海体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。

(式中、 Oはピリワン、ピリミワン、イミダゾール、テトラゾールまたはチアゾールを変わし、及は炭化水素蓋を変わし、人は酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素腫後イミノ基を変わし、 Oおよび上配ペンゼン薬は反応化影響を及ばさない!~3個の電換基を有していてもよくあるいは結合ペンゼン薬または結合脂漿を有していてもよく、 - CCR 芸はこの結合ペンゼン源上にあつてもよい。 R はアルキル基を変わす。但し OR は C 人 A は酸素または硫黄を変わす。)

本発明方法は一般式して表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素量換フオスフォランと反応させるいわゆるウイティッヒ(WittigN反応に付し(反応の)、得られる化合物型を加水分

- 3 --

反応③は化合物》のアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル書に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム。過酸化水素、酸化酸などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロ人酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上配反応①、 および③の工程において反応を受

静閣 昭50─149668 (2) 解に付し化合物 № とした(反応②)を酸化反応に 付して目的とする無換酢酸誘導体Ⅱを得る(反応 ③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。 反応①は通常のウィティツヒ反応に従つて行えば よく、種々のアルコキシメチレン三类化水素質袋 フオスフオラン ( 例えば、 メトキシメチレントリ フエニルフオスフオラン、メトキシメチレントリ レントリプテルフオスフオランなどしが原料化合 告と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例 えば、上記フオスフオランにハロゲン化水素が付 加したフオスフォニウム塩を使用し、有機金属( 例えば、フエニルリチウム、ブチルリチクムなど) を用いてユーテル類「例えば、エーテル、ジビニ ルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要 に応じて加黒下で化合物」と反応させるか、ある いはアルカリ金属アルコキサイド(弱えば、ナト りウムメチラート、ナトリウムエチラートなど) を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で

ける環上の量換器は各反応の前後に置換器を修飾 することにより、最終において目的化合物を得る ようにすることができる。

かくして得られた化合物 I はさらに分離。精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて。適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム。カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム。パリウムなど)。その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することができる。

本発明方法の目的化合物である世界酢酸器等体及びその塩類は優れた抗災症作用(抗りウマチ作用も含む)または鎮着作用を示し、医囊または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本売明方法の実施製機を示す。

#### 実施第7

粉末にしたメトキショテレントリフェニルフォスフオリウムグロライドスミスをまをエーテルスチのは任義権し、内温ノミ〜スのででノノスs

モルフエニルリテウムエーテル密被 6 の Wを摘下後!5℃で!5分間かきまぜる。ユーフェノキシー 5ーアセテルピリジンス!4 gのエーテル密被!40 wを30分で調下後室祖で!4時間かきまぜる。不溶物を沪去し沪級に氷水を注ぎエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥機溶解を留去し残液!262gをシリカゲルカラムクロマトに付す。ペンゼンノ酢酸エテル(50:1)溶出部を設圧蒸留すると log smily 147~149℃のユーフェノキシー5~(1-メチルーユーメトキシビニル)ピリジン542gを得る。

元素分析 C<sub>/3</sub>H<sub>/3</sub>O<sub>2</sub>H として 計算値: C.7 4.66: H.6.27; H.1.89 実験観: C.7 4.94: H.6.37: H.1.79 IR v<sup>CEC4</sup>3 Cm<sup>-/</sup> /658./590 NME δ(CDC4<sub>3</sub>) /88./95(3H.d)./367. 370(3H.B).4/2.633(3H.q)

本品 L # 4 9 を 2 8 塩酸 5 0 以に加え、窒素気 統中一夜からまぜた後反応核にペンゼン / 0 以を 入れ窒素気流中温マンガン酸カリウム L 3 9 の水

- 2 -

Ca(nH<sub>2</sub>O): カルシウA塩(n水和物を扱わす) A4:アルミニウA塩 d:分解点

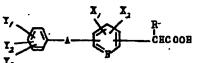
(以下余白)

他の方法により翻製された根品と同定された。

男 昭50-- 149 668 (3)

#### 実施例 2

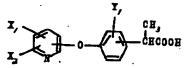
-8-



	Y,							
<b>突起例</b>	R -CHCOOM の位置	R - A-	x,	x,	Y,	۲,	Y,	<b>*</b> P(*C)_
	3	¥e 5−0	H	Ħ	H	H	H	/35~/355 .
3	ø	Me 2-0	H	Ħ	#-CI	H	H	//9~/20d
æ		No 2-0	Ħ	Ħ	H	H	H	98~994
\$	#	Me 2-0	Ħ	H	2-C\$	H	H	107.5~1025d
6	4_	¥e 2-0	Ħ	Ħ	3-C#	Ħ	H	84~83d
7	3	We 2-0	H	H	#-C#	Ħ.	E	110~111
8	3	¥e 2-0	H	H	. <b>E</b>	H	H	94~95
9	3	No 4-0	B	H	#-CS	E	H	114~115
10	2	¥e &−0	H	H	B	Ħ	Ħ	Ca(2H <sub>2</sub> O)/35~/36
111	2	No -2-0	Ħ	H	e-cs	H	Ħ	Ca(2H_0)80~8/6
12	æ	No 2-8	Ħ	Ħ·	G-C8	H	H	M64~63
13	4	Ne 2-0	H	H	<del>∉ M</del> et.	H	H	129~130d
14	4	Me 2-0	H	H	<del>4-10</del> 0	Ħ	H	/0/~/02d
15	3	No 6-5	H	Ħ	H	B	Ħ	1145~1125
16	3	<b>Me 6</b> <del>-</del> 0	Ħ	Ħ	<del>⊊ Ma</del>	H	H	98~99
17	#	No 2-8	H	H	Ħ	H	Ħ	Ca(%H <sub>2</sub> O)/#0~/#/
18	3	No 6-0	H	H	<b>4</b> −¥et	H	Ħ	Ca(/H 0)/35
19	#	Bt 2-0	Ħ	H	#-CE	H	Ħ	9 2~9 3
20	3	Me 4-0	Ħ	H	3-C4	H	H	106~107
2/	#	No 2-0	H	, H	<b>a</b> −CN	Ħ	H	105~106d
22	`	Et 4-0	Ħ	H	#-C8	H	H	A4236
23	#	Me 2-0	Ħ	H	4-COOE	B	. H	15#~156d
24	4	No 2-0	H.	H	3-CP,	Ħ	H	Ca(28 <sub>2</sub> 0)/55~/57
25	3	No 4-8	Ħ	H	4-C8	H	H	Ca(H <sub>2</sub> O)/50
26	#	No 2-0	H	H	#-CONE,	H	H	/60~/62 200~20/ (発泡)
27	#	No 2-0	Ħ	H	4-OB	H	H	Ca(#H_O)/87~/89
28	#	No 2-0	Ħ	Ħ	9-OAC	H	H	Cal 28,0) /325~/335
29	3	Wa &-0	H	H	<b>~</b> 0∆c	H	H	Ca(4830)/42
30	3	Me 6-0	H	H	#-0H	H	Ħ	Ca(H <sub>2</sub> 0)203
3/	4	Ye 2-0	H	H	#-NO2	Ħ	H	115~116d
32	4.	Ne 2-0	H	Ħ	4-NH.	Ħ	H	/32~/33d
33	#	No 2-0	H	H	4-BHAc	H	·Ħ	/#2~/#3d
3#	4	He 2-0	Ħ	Ħ	#-MICOORt	H	• н	/36~/37d

<b>突起例</b>	R - <b>CSICOO</b> の位置	B R	- A -	· x,	X,	2 Y,	Ya	Y,	<b>华("C)</b> .
35	#	¥e	2-0	H	B	#-IIICOA	n H	H	206~2084
36	3	. Ye	6 <b>-</b> 0	H	Ħ	<del># Dr</del>	H	H	119~120
37	#	Mo	2-0	Ħ	H	3 # -	-ペンゾ	H	/35~/394
38	3	Жe	6-0	Ħ	Ħ	<del>⊄-CE</del>	H	H	120~121
39	. 3	Yə	4-0	#- <u>16</u>	H	H	H	H	135~136
40	3	Yo	4-0	3-16e	Ħ	Ħ	Ħ	R	92~93
#1	3	Ko	4-0	E	Ħ	2-Me	3-Me	H	115~116
42	3	. Xe	4-0	Ħ	Ħ	2-C#	H	B	94~97
#3	3	Ko	4-0	H	H	<del>.i Vo</del>	H	H	65~67
44	3	Xo	4-0	Ħ	H	J-Me	H	H	8/~82
. #3	3	Ke	4-0	H	H	3-Me	z-Ne	H	120~121
46	3	Хo	0 – 2	Ħ	Ħ	<del>3 ¥0</del>	4-Ne	H	90~9/
<b>47</b>	3	Ne	<b>#</b> — 0	H	Ħ	H	H	H	145~146
#8	3	Me	6-0	Ħ	B .	#-1so-Bu	H.	B.	77~78
49	#	No	2-0	Ħ	H	2-No	J-Me	H	86~87d
50	3	¥е	7 – 0	9-¥e	Ħ	H	H	H	107~108
51	3	Mo	6 - D	Ħ	Ħ	.3-¥c	5-Ne	H	Ca(2H20)/75d
52	3	Me	6-0	Ħ	Ħ	-3-16e	4-¥e		Ca(2H <sub>2</sub> O)/87d
53	3	Me	4-0	H	H	. <del>2-M</del> o	4-No	Ħ	CB( /.5 H <sub>2</sub> O) 202d
54	#	Mo	2-0	Ħ	B	.3-¥(B	4-No	H	123~1248
5.5	#	No	2-0	H	B	<b>3-¥</b> 8	5-¥e	Ħ	103~1044
56	3	Me	4 – 0	H	H	. <del>2 ¥</del> 0 ·	3- <b>M</b> e	s-No	128~129
57	3	Me .	4 - 0	H	H	.3-¥e			113~11#:
58	3	Me	4 <b>–</b> 0	Ħ	H				155~156
39	3	Me .	6 – 0	H	B				135~136
40	3	Mo .	4 - 0	H	B.	44-( CE <sub>2</sub> )	e <sup></sup>		Ca(45H_0)/674
61	<b>g</b>		2 - 0	B	_				/25~/26d
42	æ.		2 - 0	H		3-No	é_No ≥		/26~/27d
44	3		4 — O	H.	H .	23-( Œ <sub>2</sub> ) ,	,-		CBI (7.8 0)\Q2~1681
f	3		s — 0	H.	B	3#-~	ンソ		205~1265
4.5		Me d		. <b>H</b>		23-~	ング		13/~/32
66		No 4		<b>产油</b> 5		B	H	H /	44~143
67				76~~			H		El 15H_0)216~207
68				¶5			H		22~/23
69				45-1			H.		5/~/52
70	3	Ko 6	-0	E	H 1	(#-(CH <sub>3</sub> )			225~/215

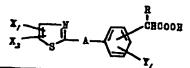
<b>美護例</b>	月 - CHCCOOH の位置	R	. <b>- A</b> -	I,	x,	T,	Y,	Y,	ም(°C)
71	3	Ke.	6-0	H	H	3-Met	H	H	625~705
72	3	Жe	8-0	2- <b>16</b> 0			H	H	Ca(x3H,0)2/8d
73	3	¥e	4-0	Ħ	H	#-0H	H	H	167~169
7#	3	Mo	4-0	H	H	#-Ac0	H	B	161~162



英範例	x,	X,	ブエノキシ基 の位置	Y,	R -CHCCCH の位置	₩(°C)
75	H	H	2	· B	3	76~77
76	Ħ	H	2	H	¥	129~130
77	5~0H	H	2	B	¢	198~200
28	· 2-COME	H	2	H	<b>4</b>	2//~2/2
27	H	. H	3	H	4	130~131
80	H	H	. <b>#</b>	H	¥	180~181
8/	34-1	CE3)#-	, <b>2</b>	H	#	166~167
7.2	3#-~	ング	2	H	. 4	145~147
7 3	3-No	⊄-Ke	<b>2</b> .	H	4	1555~156
· a	#-No	.5- <u>¥</u> 8	2	Ħ	. 4	142~143
rs	. #-Ne	Ħ	2	H	#	/23~/2#
76	6-Ne	Ħ	2	æ	4	Ce/H <sub>2</sub> 0)273~275
72	3-Br	Ė	2	H	*	137~138
78	2-Ne	H	#	R	<b>4</b>	152~153
79	5-No	H	2	H	4	/32~/34
0	3-¥0	H	2	B	<del>*</del>	_
/	H	H	. 2	2-Xe	<i>*</i>	/2/~/22
2	H	R	2	2-Yet	. +	107~108
3	※/	H	2	-	-	Ca(#H_0) /58d
			•	H	#	/36~/38

M/ 3-CHCH,COOH

突起例	ī,	Y,	A	<b>x</b> , .	CE, -CHCOOR の位置	ም(ፕሮ)
9#	H	R	0	4-Xe	\$	110~111
75	2-No	3-Ye	0	#−M•	5	/42~/43
96	3-CP,	H	0	4-A0	5	Ca(25H,0)/06d
97	<b>4-Me</b>	H	0	4-10	\$	//8.Ca(25E,0)/#44
98	4-C1	H	0	∉-Xe	5	73~74. Ca(25H <sub>2</sub> 0)/33
79	Ħ.	H	8	4-Xe	3	/28~/30
100	H	H	. 0	Ħ	3	Ca(/5E_0)/69~/70d
101	4-C4	H	0	Ħ ·	5	Ca(H <sub>2</sub> O)/#5&
102	H	Ħ	MH	4-No	5	/#5d
103	3-CP ,	H	NH	#-No	5	/93d
104	E	H	. 0	H	#	Ca(25H <sub>2</sub> O)/#2d
105	H	H	0	5-Ne	ø.	Ca(23H,0)/#2d
106	4-C4	Ħ	Q	H	#	CB(23H,0)/33~/35d
107	<b>4-04</b>	B	٥	s-Ne	4	Ca(25H,0)/34~/36
108	H	H	N-No	H	<b>*</b>	79~80d
109	H	H	M-No	#-¥0	\$	141~142
110	H	H	第一アリル	a-Xe	5	106~107
111	E	H	H-CH	4-Me	5	120~121
1/2	H	B	H-Me	H	5	198~200
1/3	H	B	B-792	E	5	/34~/35
114.	Ħ	H	M-CH3-	H (	# .	CB(3H2C)/20~/23
115	H	H	※一つでかん		æ	Ca(H <sub>2</sub> O)/20~/25d
116	H	Ħ	ヨーアリル	H	#	Ca(2H <sub>2</sub> O)/73~/78d



英起例	x,	x,	<b>A</b>	Ť,	日 - CHCCCH の位置	R	₽(°C)
117	H	H	0	H	#	Ио	1/9~/20
//8	⊈-Ne	s-Ne	0	Ħ	4	.Me	122~12#
119	<b>⊬–</b> ¥e	H	0	Ħ	#	¥е	87~88
120	H	. H	0	2-Met	#	Мe	Ca(H <sub>2</sub> O)/754
/2/	H	H	0	H	#	アリル	Ca(H_O)/3#4
/22	H	H	0	·B	3	Me	88~89
/23	В,	H	H-Ko	H	*	Me	/23~/24
124	H	H	Mーアリル	H.	g	¥е	118~119
125	H	H	0	H	<b>#</b>	Et	115~116
/26	H	Ħ	0	H	ø	عدت	12/~/22
127	Ħ	H	D	Ħ	<b>#</b>	<b>X</b> 2	99~100
138	H	H	0	H	<b>4</b>	Ж3	111~112
127	. H	H	0_	H	#	-CH,∢	85~86
30	H	H	0	2- <b>M</b> a	4	No	93~94

#2 -CH\_C≡CH

M3 -CH\_CCH\_=CH\_

-/4-

### 実転例!31~!34

. 実躯例/と即様にして下記の化合物を得る。

ュー [ 6ー | ユーピリジルオキン ] ーユーナフ チル ] プロピオン酸、炉 / タク~ / タまで。

ユー[ 4ー ( ノーフエニルー / ユミ4ーテトラ ソリルオキシ | フエニル ] プロピオン酸、中 / 65. · ~/ 66℃。

ユー〔 ダー(ユーピリ ミジルオキシ)フェニル〕 プロピオン酸、中ノクダ~ノタS℃。

. ユーじゃー(ノーメチルーユーペンズィミダゾ イルオキレ)フエニル〕プロピオン酸、甲ノよぉ ~ノよらで。

特許出職人 拉罗截裂媒体式会社

代 冠 人 - 弁頭士 - 岩飾 - 光峰



### 4前記以外の発用者

サカイシャンジョウドオリ 大阪府堺市三条通ュの s オカ ダ デッ オ 岡 田 哲 夫



特許法第17条の2による補正の掲載 昭和49年特許服第58244 号(特開昭 50-149668 号 昭和50年//月29日 発行公開特許公報50-1497 号掲載)については特許法第17条の2による補正があったので 下記の通り掲載する。

<b>庁内整理番号</b>	日本分類
6762 44	16 E351
7306 44	16 E431
5647 44	30 B4
5647 44	30 CO

# 手 装 袖 正 書

金甲 海月 19日

明和 63年 6月 19日

特許庁長官 殿

ル事件の表示 昭和49年特許顧節 58244 号 2発用の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野蒸製業株式会社

1 一 底 古 生 安子

**%代 選 人** 

生所 大阪市福島区営州5丁目/2番4号 世際

塩野義製薬株式会社特許部

压药 中国工人(2021 片 年 本

Ad Markova a divini

لست

لندي

#### よ補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の概

#### ム補正の内容

(1)明細書8頁//行目の「実施例2」を「実施 例2-/30」に訂正する。

(2)図書/2頁実施例87のX/欄の「3-Br」を「5-Br」に訂正する。

(3)同書/ よ質の実施例/3/~/34の次に下 記の実施例/35~/69を追加する。

「実施例/35~/69

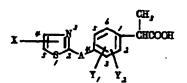
実施例 / と間様に反応操作し、下配の化合物を 得る。

(以下余白)

実施例	Y,:	Y,	<b>\$</b> (℃)
135	2-Me	H	150~151
136	3-C 4	Ħ	98~99
137	2-C4	H	145~146
138	3-C &	5-01	127~128

突動例	. у	Ж	₩ (°C)
139	i-Pr	3	89~91
140	Pr	3	815~825
141	t—Ba	3	112~113
142	s-Bu	3	67~71
143	Bu	3	Ca.H <sub>3</sub> O/40~/42
144	i—Ba	3	Ca //4~//9(d)





	ıl .	<del></del>		<del></del>	
突無例	X	A	Y,	Y,	ም("ሮ)
145	H.	0	2-Mo	H	120~121
146	H	0	3-C#	· H	115~116
147	H	0	2-C4	H	86~87
148	H	N-Me	3-C4	H	Ca 4ELO /75~/78
149	H	8	H	H	85~87
150	H	0	2-04	3- <b>1</b> 6	147~148
151	H	0	3-F	Ħ	107~108
152	H	0	2-Ma	5-C#	130~131
153	H	NH	3-C4	H	144~145
154	μ_Me	NH	2-01	H	185~188
155	<b>μ-M</b> o	NH	3–P	H	163~164
136	φ-Mα	NH	2-F	Ħ	202~204
157	H	NH	2-3	H.	190~1915
138	Ħ	NH	3-04	5-C4	177~178

1	159	W-Mo	N-Me	3-04	3-01	138~139
1	160	<b>4 M</b> o	NE	3- <b>3</b> 6	H	20/~202
	161	H	N-Mo	3-C4	5-C4	180~181
١	162	H	N-Me		H	111~1125
١	163	н	0	2-F	Ħ	74~75
	164	H	NH	3-IF	H	160~161
Į	165	н	N-Me	2-Me	H	165~166
l	166	H.	N-Ma	3-P	H	98~100
ı	167	H	NH	2-C4	i H	124-124

各表中の略号は以下の意味を表わす。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基 t-Bu:t-ブナル基 s-Bu:sec-ブナル基 i-Bu:イソブテル基。その他の略号は前記の意味を表わす。

e L